

Д. В. Довбня, А. Г. Каплаушенко, А. С. Коржова

Запорізький державний медичний університет, Україна

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. E-mail: dima.dovbnya@ukr.net

## Синтез та алкілювання 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів

5-R-1,2,4-триазол-3-тіони та їх похідні є нескладними в одержанні, мають низькі показники токсичності, володіють широким спектром біологічної активності, що зумовлює перспективність цього класу гетероциклічних сполук для створення потенційних лікарських засобів.

**Мета.** Розробити препаративні методики синтезу 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів та дослідити реакцію їх алкілювання.

**Результати та їх обговорення.** Одержано нові 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіони та на їх основі синтезовано ряд 3-арил-5-(алкілтіо)-4H-1,2,4-триазолів.

**Експериментальна частина.** За допомогою серії з чотирьох послідовних реакцій на основі заміщених бензойних кислот синтезовано нові 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіони. Алкілювання останніх дозволило одержати ряд їх S-алкілпохідних. Структуру отриманих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії, а їх індивідуальність визначено методом високоефективної рідинної хроматографії.

**Висновки.** Розроблено препаративні методики та синтезовано нові 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіони. Алкілювання останніх дозволило одержати ряд 3-арил-5-(алкілтіо)-4H-1,2,4-триазолів з алкілтіофрагментом різної довжини.

**Ключові слова:** 1,2,4-триазоли; 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-тіони; реакції алкілювання

**D. V. Dovbnya, A. G. Kaplaushenko, A. S. Korzhova**

*Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine*

### Synthesis and alkylation of 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones

5-R-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives are easy to obtain; they have low toxicity and a broad spectrum of the biological activity. It makes this class of heterocyclic compounds promising for creating potential drugs.

**Aim.** To develop the preparative methods for the synthesis of 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and study their reactivity in the alkylation reaction.

**Results and discussion.** New 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones were synthesized. The latter were used for the synthesis of 3-aryl-5-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles.

**Experimental part.** Using a series of four successive reactions based on the substituted benzoic acids new 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones were synthesized. Alkylation of the thiones allowed obtaining a series of S-alkyl derivatives. The structure of the compounds synthesized was confirmed by elemental analysis, IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, and their individuality was determined by high-performance liquid chromatography.

**Conclusions.** The preparative methods have been developed, and new 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones have been synthesized. Alkylation of the latter made it possible to obtain a series of 3-aryl-5-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles with an alkylthio fragment of different length.

**Key words:** 1,2,4-triazoles; 5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones; alkylation reactions

Copyright © 2021, D. V. Dovbnya, A. G. Kaplaushenko, A. S. Korzhova

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

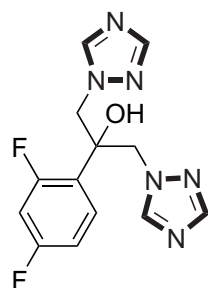
Пошук, синтез та впровадження в практику нових лікарських засобів, виготовлених вітчизняним виробником, на сьогодні є актуальним завданням української фармації. У створенні оригінальних лікарських засобів головним є низька токсичність та виражений фармакологічний ефект.

Дані науково-технічної літератури свідчать, що ядро 1,2,4-триазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковою, протівірусною, актопротекторною, гепатопротекторною, антигіпоксичною, протипухлинною, анксиолітичною та транквілізуювальною дією, також є речовини, що перебувають на стадії впровадження у виробництво як ветеринарні засоби [1–4] (рис.).

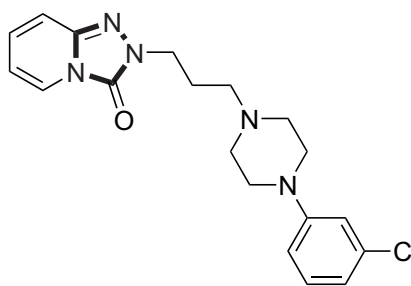
Не можна залишити без уваги роботи вітчизняних авторів, у яких наведено результати фарма-

кологічної активності S-похідних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів [5]. Проте недостатньо вивчено фармакологічну активність у ряді 2,4- та 3,4-дизаміщених за бензеновим кільцем 5-арил-1,2,4-триазол-3-тіонів. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей цих сполук, на нашу думку, мають наукову новизну, теоретичну та практичну значущість.

Вихідними речовинами для синтезу 5-(2,4-диметоксифеніл)- (5a) та 5-(3,4-диметоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіону (5b) були 2,4- та 3,4-диметоксибензойні кислоти 1a,b відповідно, які під дією бутанолу-1, у присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти, перетворювалися на бутилові естери 2a,b (схема 1). Дією на останні гідрозин гідрату одержували



Флуконазол



Тразодон

Рис. Приклади біологічно активних сполук – похідних 1,2,4-триазолу

відповідні гідразиди **3a,b** [6], які вступали в реакцію з амоній тіоціанатом з утворенням гідразинокарботіоамідів **4a,b**. Замикання циклу 1,2,4-триазолу проходило в процесі нагрівання тіоамідів **4a,b** у лужному середовищі з одержанням 1,2-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів **5a,b**.

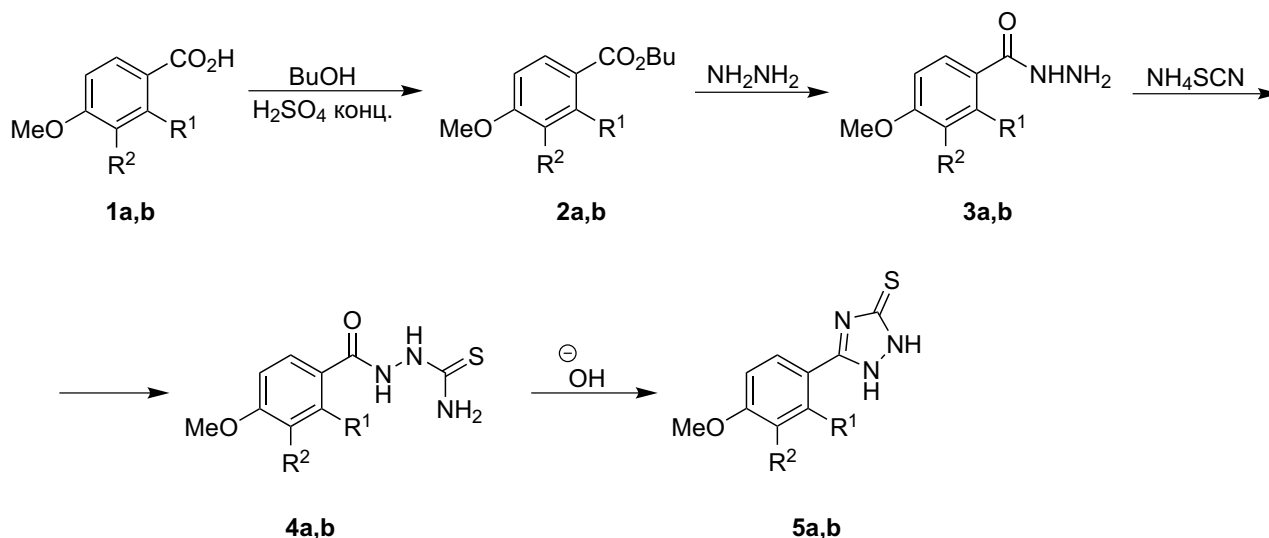
Синтезовані тіони **5a,b** (табл. 1) становлять собою кристалічні речовини білого кольору не розчинні у воді, розчинні у водних розчинах лугів, диметилформаміді та ацетоні. Для аналізу сполуку **5a** перекристалізовано з метанолу, сполуку **5b** – з оцтової кислоти [7].

Наступним етапом роботи була трансформація тіонів **5a,b** шляхом їх алкілювання, яке, як було показано раніше [2], відбувається за атомом сульфуру. Як алкілувальні агенти було використано алкілгалогеніди з різною довжиною вуглецевого ланцюга – від  $C_1$  (йодометан) до  $C_{10}$  (1-бромодекан). Реакцію проводили в середовищі етанолу в присутності лугу. У результаті було одержано серію 3-арил-5-алкілтіо-4*H*-1,2,4-триазолів **6aA-aF**, **6bA-bF** (схема 2), які є кристалічними речовинами сіро-жовтого **6bA,bC,bE,bF**, помаранчевого **6aD,aF,bD** або коричневого **6aA-aC,aE,bB** кольору, малорозчинними у воді і водних розчинах лугів, розчин-

ними в ацетоні та диметилформаміді. Для аналізу сполуки було перекристалізовано із суміші етанол/вода 3:1 [8].

Індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії [9].

$^1H$  ЯМР-спектри 5-(2,4-диметоксифеніл)- (**5a**) та 5-(3,4-диметоксифеніл)-1,2-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів (**5b**) характеризуються наявністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів у діапазоні 6,67–7,81 м.ч. та синглетних сигналів протонів метоксигруп у ділянці 3,83–3,90 м.ч.  $^1H$  ЯМР-спектри 3-арил-5-алкілтіо-4*H*-1,2,4-триазолів **6** характеризуються наявністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів у діапазоні 6,67–7,82 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп у ділянці 3,78–3,92 м.ч., триплетних сигналів  $CH_3$  груп *S*-алкільних фрагментів за 0,87–0,93 м.ч., а також мультиплетних сигналів за 1,23–1,64 м.ч., що характеризують групи  $-CH_2-$  і підтверджують проходження реакції алкілювання. Також у спектрах спостерігаються сигнали тіометиленової групи за 2,49–2,96 м.ч., що підтверджують правильність припущення про проходження реакції алкілювання саме за атомом сульфуру [1].

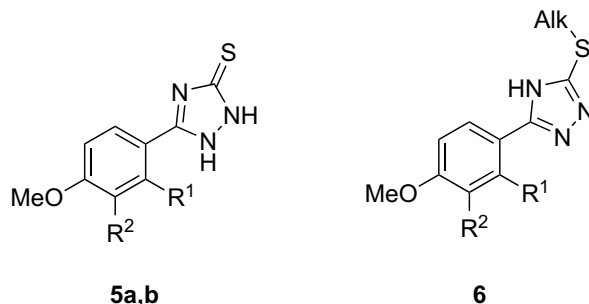


a:  $R^1 = OMe$ ,  $R^2 = H$ ; b:  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OMe$

Схема 1. Синтез 5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів **5a,b**

Таблиця 1

Температури плавлення та виходи 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів **5a,b**  
та їх S-алкілпохідних **6**



Сполука	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Alk	Т. пл., °С	Вихід, %
<b>5a</b>	OMe	H	–	197–199	96
<b>5b</b>	H	OMe	–	182–184	93
<b>6aA</b>	OMe	H	CH <sub>3</sub>	178–180	97
<b>6aB</b>	OMe	H	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	128–130	58
<b>6aC</b>	OMe	H	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	125–127	52
<b>6aD</b>	OMe	H	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	186–188	96
<b>6aE</b>	OMe	H	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	122–124	71
<b>6aF</b>	OMe	H	<i>n</i> -C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	118–120	98
<b>6bA</b>	H	OMe	CH <sub>3</sub>	171–173	92
<b>6bB</b>	H	OMe	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	165–167	83
<b>6bC</b>	H	OMe	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	183–185	53
<b>6bD</b>	H	OMe	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	168–170	99
<b>6bE</b>	H	OMe	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	173–175	65
<b>6bF</b>	H	OMe	<i>n</i> -C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	183–185	50

В ІЧ-спектрах 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів **5a,b** наявні смуги поглинання C=S-зв'язку у діапазоні 1164–1129 см<sup>-1</sup>, -C=N-зв'язку – 1609–1563 см<sup>-1</sup>, смуги поглинання ароматичного кільця лежать

у межах 1514–1487 см<sup>-1</sup>, а також у ділянці 2826–2823 см<sup>-1</sup> спостерігаються інтенсивні смуги, спричинені OCH<sub>3</sub>-групами [1]. ІЧ-спектри 3-арил-5-алкілтіо-4H-1,2,4-триазолів **6** містять смуги поглинання

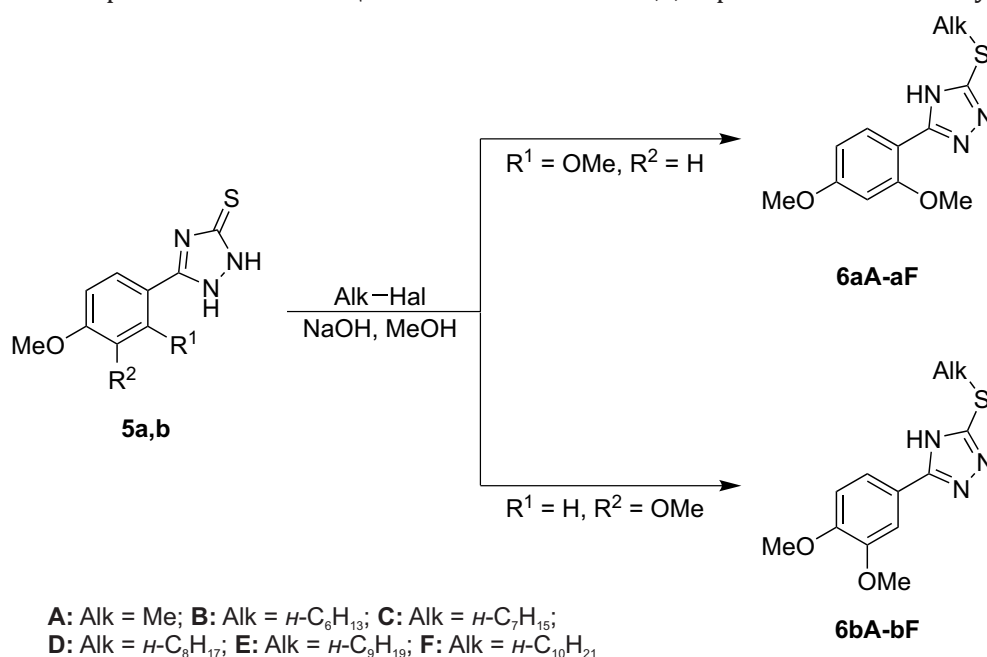


Схема 2. Алкілювання 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів **5a,b**

C-S-зв'язку у межах 696–653  $\text{cm}^{-1}$ ; -C=N-зв'язку – 1580–1555  $\text{cm}^{-1}$ ; смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1520–1480  $\text{cm}^{-1}$ ; смуги симетричних валентних коливань C-H зв'язків  $\text{CH}_2$ -груп S-алкільного фрагмента спостерігаються в діапазоні 2875–2847  $\text{cm}^{-1}$ , відповідні їм асиметричні коливання – за 2935–2915  $\text{cm}^{-1}$ ; смуги симетричних валентних коливань C-H зв'язків  $\text{CH}_3$ - груп S-алкільного фрагмента – за 2859–2857  $\text{cm}^{-1}$ , відповідні їм асиметричні коливання – за 2975–2950  $\text{cm}^{-1}$ ; смуги поглинання у ділянці ІЧ-спектрів 2830–2823  $\text{cm}^{-1}$  відповідають валентним коливанням C-H зв'язків метоксильних груп арильного фрагмента (табл. 2–4).

### Експериментальна частина

Синтез сполук проводили з використанням реактивів та розчинників, що мають кваліфікацію «хімічно чистий». Визначення температури плавлення проводили капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконували на аналізаторі ELEMENTAR Vario EL Cube (виробництво Німеччина) (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри записували з використанням спектрофотометра Spesord M-80 (виробництво Німеччина) у таблетках калій броміду в ділянці 4000–500  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри реєстрували з використанням спектрометра Varian VXR-300 (виробник США), робоча частота 300 МГц, розчинник  $\text{DMSO}-d_6$ , як внутрішній стандарт використовували тетраметилсилан; спектри аналізували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143. Хроматографічне

дослідження одержаних сполук проводили з використанням приладу Agilent 1260 Infinity HPLC (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки).

### Синтез бутилових естерів 2,4- та 3,4-диметоксибензойних кислот (2a,b)

Суміш 50,0 г 2,4-диметоксибензойної кислоти (1a), 200 мл бутанолу і 5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятили протягом 10 годин, розчинник випарювали, до залишку додавали насичений розчин натрій гідрокарбонату, утворений осад фільтрували та промивали водою. Отримували сполуку 2a з виходом 97%.

За такою ж методикою одержували бутиловий естер 3,4-диметоксибензойної кислоти (2b) з виходом 93%, використовуючи 3,4-диметоксибензойну кислоту (1b) як вихідну сполуку.

### Синтез гідразиду 2,4-диметоксибензойної кислоти (3a)

До розчину 54,7 г бутилового естеру 2,4-диметоксибензойної кислоти в 150 мл пропанолу-1 додавали 35 мл 40% розчину гідразин гідрату, суміш нагрівали протягом 5 годин, розчинник випарювали. Отримували сполуку 3a з виходом 64%.

### Синтез гідразиду 3,4-диметоксибензойної кислоти (3b)

До розчину 79,8 г бутилового естеру 3,4-диметоксибензойної кислоти в 200 мл пропанолу-1 додавали 50 мл 40% розчину гідразин гідрату, суміш нагрівали протягом 5 годин, розчинник випарювали. Отримували сполуку 3b з виходом 75%.

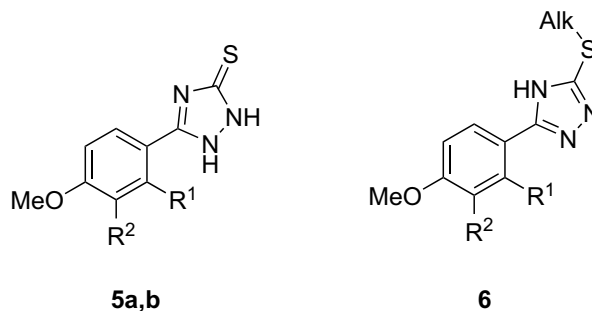
Таблиця 2

Результати елементного аналізу 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів 5a,b та їх S-алкілпохідних 6

Сполука	Брутто-формула	Розраховано, %				Визначено, %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
5a	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	50,62	4,67	17,71	13,51	50,64	4,65	17,70	13,52
5b	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	50,62	4,67	17,71	13,51	50,60	4,63	17,75	13,47
6aA	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	52,57	5,21	16,72	12,76	52,59	5,23	16,70	12,74
6aB	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	59,79	7,21	13,07	9,97	59,77	7,22	13,06	9,99
6aC	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	60,87	7,51	12,53	9,56	60,88	7,50	12,55	9,54
6aD	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	61,86	7,79	12,02	9,17	61,85	7,78	12,09	9,19
6aE	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	62,78	8,04	11,56	8,82	62,77	8,05	11,68	8,80
6aF	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	63,63	8,28	11,13	8,49	63,64	8,29	11,12	8,48
6bA	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	52,57	5,21	16,72	12,76	52,52	5,23	16,71	12,75
6bB	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	59,79	7,21	13,07	9,97	59,78	7,20	13,12	9,93
6bC	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	60,87	7,51	12,53	9,56	60,89	7,52	12,51	9,53
6bD	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	61,86	7,79	12,02	9,17	61,87	7,78	12,00	9,21
6bE	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	62,78	8,04	11,56	8,82	62,77	8,03	11,57	8,83
6bF	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	63,63	8,28	11,13	8,49	63,61	8,30	11,17	8,50

Таблиця 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів **5a,b** та їх S-алкілпохідних **6**



Сполука	Частота поглинання, см <sup>-1</sup>						
	$\nu_{\text{C=N цикл.}}$	$\nu_{\text{Ar}}$	$\nu_{\text{C=S}}$	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{OCH}_3}$
<b>5a</b>	1563	1514	1164	–	–	–	2826
<b>5b</b>	1609	1487	1129	–	–	–	2823
<b>6aA</b>	1576	1508	–	678	2847/2915	2859/2950	2824
<b>6aB</b>	1574	1494	–	696	2853/2926	2857/2973	2830
<b>6aC</b>	1578	1508	–	696	2850/2924	2859/2975	2824
<b>6aD</b>	1577	1496	–	673	2850/2927	2858/2960	2929
<b>6aE</b>	1580	1520	–	686	2854/2923	2857/2959	2829
<b>6aF</b>	1580	1520	–	692	2852/2922	2859/2950	2824
<b>6bA</b>	1555	1485	–	653	2852/2935	2859/2965	2827
<b>6bB</b>	1575	1495	–	675	2875/2933	2858/2975	2829
<b>6bC</b>	1560	1499	–	658	2852/2917	2859/2950	2824
<b>6bD</b>	1556	1515	–	655	2875/2925	2857/2965	2830
<b>6bE</b>	1585	1480	–	684	2853/2923	2857/2960	2828
<b>6bF</b>	1565	1520	–	663	2850/2922	2857/2970	2830

#### Синтез 2-(2,4-диметоксибензоїл)гідразин-1-карботіоаміду (**4a**)

До розчину 41 г (0,21 моль) 2,4-диметоксибензогідразиду в 150 мл води та 50 мл концентрованої хлоридної кислоти додавали 32 г (0,42 моль) амоній тіоціанату. Суміш нагрівали протягом 5 годин, утворений осад фільтрували. Отримували білу кристалічну речовину, мало розчинну у воді, розчинну в розчинах лугів, мінеральних кислот та в диметилформаміді.

Т. пл. 131–133°C (диметилформамід-вода 1:1). Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , %: С 47,05; Н 5,13; N 16,46; S 12,56. Визначено, %: С 47,07; Н 5,12; N 16,45; S 12,49.

#### Синтез 2-(3,4-диметоксибензоїл)гідразин-1-карботіоаміду (**4b**)

До розчину 53 г (0,27 моль) гідразиду 3,4-диметоксибензойної кислоти в 150 мл води та 45 мл концентрованої хлоридної кислоти додавали 41 г (0,54 моль) амоній тіоціанату. Суміш нагрівали протягом 5 годин, утворений осад фільтрували.

Отримували білу кристалічну речовину, мало розчинну у воді та диметилформаміді, розчинну в розчинах лугів та мінеральних кислот.

Т. пл. 142–144°C (диметилформамід-вода 2:1). Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , %: С 47,05; Н 5,13; N 16,46; S 12,56. Визначено, %: С 47,06; Н 5,14; N 16,41; S 12,52.

#### Синтез 5-(2,4-диметоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіону (**5a**)

У колбу завантажували 48,5 г (0,19 моль) 2-(2,4-диметоксибензоїл)гідразин-1-карботіоаміду (**4a**), 200 мл 30% розчину натрій гідроксиду. Суміш кип'ятили протягом 4 годин, після чого додавали оцтову кислоту до утворення нейтрального середовища, охолоджували, утворений осад відфільтровували.

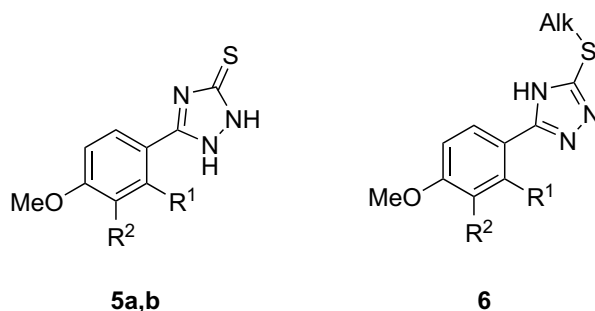
#### Синтез 5-(3,4-диметоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіону (**5b**)

У колбу завантажували 55,3 г (0,22 моль) 2-(3,4-диметоксибензоїл)гідразин-1-карботіоаміду (**4b**), 200 мл розчину натрій гідроксиду (із 65 г NaOH та води очищеної до 200 мл). Суміш кип'ятили



Таблиця 4

Дані  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів **5a,b** та їх S-алкілпохідних **6**



Сполука	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ , TMC), $\delta$ , м.ч.
<b>5a</b>	3,84 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,90 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,67–7,81 (3H, м $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>5b</b>	3,83 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,85 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,98–7,49 (3H, м $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6aA</b>	2,49 (3H, c, S- $\text{CH}_3$ ); 3,79 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,84 (3H, c, O- $\text{CH}_3$ ); 6,76–7,77 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6aB</b>	0,87–0,94 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,31–1,36 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ ); 1,64–2,60 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,81–2,97 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,78 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,83 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,67–7,73 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6aC</b>	0,83–0,90 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,26–1,40 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ ); 1,60–2,55 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,90–3,05 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,81 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,86 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,69–7,75 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6aD</b>	0,85–0,92 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,26–1,35 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ ); 1,61–2,45 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,89–3,07 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,80 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,84 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,72–7,78 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6aE</b>	0,87–0,93 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,25–1,33 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$ ); 1,59–2,59 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,85–2,99 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,79 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,84 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,71–7,77 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6aF</b>	0,89–0,97 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,23–1,32 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ ); 1,63–2,64 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,87–3,03 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,82 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,85 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,70–7,76 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6bA</b>	2,53 (3H, c, $\text{SCH}_3$ ); 3,83 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,92 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 7,09–7,74 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6bB</b>	0,84–0,91 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,31–1,36 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ ); 1,64–2,58 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,83–2,98 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,79 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,89 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 7,12–7,82 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6bC</b>	0,88–0,97 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,26–1,40 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ ); 1,59–2,47 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,82–3,01 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,80 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,89 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 6,96–7,66 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6bD</b>	0,83–0,92 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,26–1,39 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ ); 1,63–2,63 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,89–3,07 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,85 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 7,15–7,74 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6bE</b>	0,85–0,92 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,25–1,33 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$ ); 1,60–2,60 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,84–3,05 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,83 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,92 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 7,0–7,76 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )
<b>6bF</b>	0,87–0,94 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,26–1,35 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ ); 1,62–2,61 (2H, м, $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$ ); 2,87–3,10 (2H, м, $\text{SCH}_2$ ); 3,82 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 3,90 (3H, c, $\text{OCH}_3$ ); 7,10–7,76 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3$ )

протягом 4 годин, після чого додавали оцтову кислоту до отримання нейтрального середовища, охолоджували, осад, що утворювався, відфільтрували.

#### Синтез 3-арил-5-алкілтіо-4H-1,2,4-триазолів 6

До розчину 0,02 моль натрій гідроксиду в 30 мл метанолу додавали 0,02 моль відповідного 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіону (**5a,b**) та 0,02 моль галогеналкану (йодометану, 1-бромогексану, 1-бромогептану, 1-бромоктану, 1-бромононану, 1-бромодекану). Суміш кип'ятили протягом

3 годин, фільтрували, розчинник випаровували та одержували цільові S-алкілпохідні **6**.

#### Висновки

Розроблено препаративні методики та синтезовано нові 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіони. Алкілування останніх дозволило одержати ряд 3-арил-5-(алкілтіо)-4H-1,2,4-триазолів з алкілтіо фрагментом різної довжини.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## References

1. Samelyuk, Y. G.; Kaplaushenko, A. G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C5 atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6* (5), 1117–1121.
2. Kaplaushenko, A. G. The use of 1,2,4-triazole derivatives as those, that are widely used in medicine, and the creation of potential medicines based on this heterocycle. *Scientific Journal of the Ministry of Health of Ukraine* **2013**, *3*, 152–159.
3. Sameluk, Yu. G.; Belenichev, I. F.; Abramov, A. V.; Bukhtiyarova, N. V.; Morguntsova, S. A.; Pavlov, S. V.; Kaplaushenko, A. G. Study of neuroprotective activity of propyl 2-(5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetimidate hydrochloride. *Pharmacology and Drug Toxicology* **2015**, *9* (6), 34–40.
4. Rud', A. M.; Kaplaushenko, A. G.; Pruglo, Ye. S.; Sameliuk, Yu. G.; Frolova, Yu. S. Hepatoprotective activity of 1,2,4-triazole-3-thione derivatives, which contains on C<sup>5</sup> atomic carbon hydroxy(phenyl)methyl dependent. *Ukrainian biopharmaceutical journal* **2018**, *3*, 10-15. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.178>.
5. Каплаушенко, А. Г.; Книш, Є. Г.; Панасенко, О. І.; Самелюк, Ю. Г.; Кучерявий, Ю. М.; Щербак, М. О.; Каплаушенко, Т. М.; Рудь, А. М.; Гуліна, Ю. С. *Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-триазолу*. Запорізький державний медичний університет: Запоріжжя, 2016.
6. Samelyuk, Y. G.; Kaplaushenko, A. G. The synthesis and physical-chemical research of hydrazides and ylidenedhydrazides of 2-(5-(4-methoxyphenyl), (3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids. *Farmatsevtichnyi zhurnal* **2013**, *4*, 65-71.
7. Hulina, Yu. S.; Kaplaushenko, A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl) methyl)-4-R-4H-1,2,4- triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Russian Journal of Biopharmaceuticals* **2018**, *10* (1), 26–30.
8. Samelyuk, Y. G.; Kaplaushenko, A. G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C<sup>5</sup> atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2014**, *6* (5), 1117–1121.
9. Samelyuk, Yu. G.; Varynskyi, B. O. Thion-thiole tautomerism study of the 5-methoxyphenyl derivatives of the 3-thio-1,2,4-triazoles by HPLC-MS. Message 1. *Pharmacom* **2015**, *3–4*, 54–59.

Received: 18. 07. 2020

Revised: 23. 11. 2020

Accepted: 05. 02. 2021